- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.118 Fri, 04 Jul 2025, 06:25:43

Novità sulle terapie di supporto/palliative nel 2015

Fausto Roila,
Sonia Fatigoni

Struttura Complessa di Oncologia Medica Azienda Ospedaliera "S. Maria", Terni

Questo articolo ha lo scopo di diffondere quanto di nuovo è stato pubblicato o presentato in forma di abstract a congressi nazionali e internazionali nelle terapie di supporto/palliative a partire da novembre 2014 fino alla fine di novembre 2015. Ovviamente verranno presentati solo quegli studi che gli autori soggettivamente ritengono importanti per la pratica clinica quotidiana di migliaia di oncologi, ematologi, radioterapisti e infermieri.

Dolore neoplastico

Solo pochi studi di buona qualità sono stati pubblicati nel trattamento del dolore da cancro. Da segnalare una Cochrane review, riassunta nel JAMA, sull'efficacia e tossicità dell'ossicodone rispetto al placebo o a farmaci attivi nel trattamento del dolore neoplastico negli adulti. La review, che sottolinea la scarsa qualità degli studi analizzati, mostra che l'ossicodone non è associato ad un migliore controllo del dolore o minori effetti collaterali rispetto ad altri oppioidi forti come la morfina o l'ossimorfone[1].

Inoltre è utile segnalare due studi sulla qualità delle prescrizioni dei farmaci analgesici. il primo studio mostra che negli ultimi anni la qualità delle prescrizioni di oppioidi è migliorata nonostante circa un terzo dei pazienti (ma qualche anno fa era il 50% dei pazienti) non riceva ancora il trattamento standard con oppioidi[2]. Il secondo studio dimostra che, nonostante gli oncologi trattino il dolore da cancro, lo fanno peggio di altri specialisti quali palliativisti e terapisti del dolore[3]. Ciò è preoccupante in quanto se non si hanno le necessarie competenze è meglio indirizzare i propri pazienti ad altri specialisti.

Infine è stato pubblicato uno studio randomizzato, doppio-cieco controllato, che ha confrontato desametasone versus placebo nella prevenzione della riacutizzazione (flare) del dolore (aumento di 2 punti del dolore peggiore su scala da 0 a 10 o aumento del consumo di analgesici del 25%) indotto da radioterapia su lesioni ossee metastatiche[4]. In 298 pazienti il desametasone, 4 mg os die per 4 giorni iniziato 1 ora prima della dose di radioterapia, ha ridotto significativamente il flare dal 35% al 26%. Il desametasone determinava iperglicemia di grado 4 (>500 mg/dl) in un paziente e di grado 3 (250-500 mg/dl) in 2 pazienti.

Antiemetici

Nel 2015 sono stati pubblicati gli studi sul rolapitant, il terzo NK1 antagonista dopo l'aprepitant-fosaprepitant e il netupitant, che è stato approvato dalla Federal and Drug Administration (FDA) per la profilassi dell'emesi ritardata indotta da chemioterapia di alto potere emetogeno quali cisplatino e antracicline più ciclofosfamide in donne affette da carcinoma della mammella*.

Nel vomito indotto da cisplatino sono stati eseguiti due studi riassunti in un lavoro pubblicato sul *Lancet Oncology*[5]. Il rolapitant alla dose di 200 mg per via orale combinato con granisetron (10 µg/kg ev) e desametasone (20 mg os) è stato confrontato con granisetron e desametasone alle stesse dosi e schedule. Nei giorni 2-4 si somministrava in ambedue i bracci dello studio desametasone per via orale 8 mg per 2 volte al giorno. In 555 pazienti il rolapitant aumentava significativamente la risposta completa (no vomito né terapia antiemetica di salvataggio) nei giorni 2-5 (endpoint primario, 72,7% vs 58,4%), nel giorno 1 (83,7% vs 73,7%) e nei giorni 1-5 (70,1% vs 56,5%). Nell'altro studio eseguito in 532 pazienti il rolapitant aumentava significativamente la risposta completa solo nei giorni 2-5 (endpoint primario, 70,1% vs 60,9%), ma non nel giorno 1 (83,4% vs 79,5%) e nei giorni 1-5 (67,5% vs 60,4%).

In pazienti sottoposti a chemioterapia con antracicline e ciclofosfamide il rolapitant era somministrato sempre alla dose di 200 mg os, associato a granisetron (2 mg os) e desametasone (20 mg os) e confrontato con granisetron e desametasone alle stesse dosi. Nei giorni 2-3 le pazienti ricevevano 2 mg os di granisetron[6]. In 1332 pazienti la risposta completa era significativamente superiore con rolapitant nei giorni 2-5 (endpoint primario, 71,3% vs 61,6%) e giorni 1-5 (68,6% vs 57,8%) ma non nel giorno 1 (83,5% vs 80,3%).

Al momento non sono stati pubblicati studi di confronto fra i 3 NK1 antagonisti per identificare differenze di efficacia e tossicità, pertanto, quando saranno disponibili nel nostro paese, la scelta fra aprepitant-fosaprepitant, netupitant in unica compressa con palonosetron e rolapitant dovrebbe essere basata sul loro costo*.

Da questo punto di vista risulta strano l'aggiornamento focalizzato sul netupitant più palonosetron delle linee guida sugli antiemetici dell'ASCO che raccomanda "a tutti i pazienti che ricevono un regime chemioterapico altamente emetogeno, includendo anche antracicline più ciclofosfamide, dovrebbe essere proposta una combinazione a tre farmaci di un NK1 antagonista, desametasone e un 5-HT3 antagoni-

*Rolapitant e netupitant non sono autorizzati in Italia.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.118 Fri, 04 Jul 2025, 06:25:43

sta)" e continua "la combinazione orale di netupitant e palonosetron più desametasone è una opzione di trattamento in questo setting"[7]. Dovremmo aspettarci a breve un altro aggiornamento parcellare sul rolapitant? La cosa grave è che si faccia un aggiornamento focalizzato delle linee guida suggerendo l'uso di un probabile *me too* (nessun dato fa pensare ad una superiorità del netupitant rispetto agli altri NK1 antagonisti) e non si aggiornino le linee guida sugli antiemetici inerenti la profilassi dell'emesi da alte dosi di chemioterapia, nei bambini sottoposti a chemioterapia e nei pazienti sottoposti a PEB per carcinoma del testicolo in cui l'aggiunta di un NK1 antagonista al desametasone e al 5-HT3 antagonista ha aumentato significativamente la percentuale di risposte complete rispetto al desametasone e al 5-HT3 antagonista da soli.

Un interessante studio di fase II è stato presentato all'ASCO 2015. In 40 pazienti con carcinoma ginecologico, sottoposte a chemioterapia a base di cisplatino, l'olanzapina, un farmaco neurolettico che agisce su numerosi neurotrasmettitori coinvolti nella nausea e nel vomito, è stata associata alla combinazione standard di aprepitant, palonosetron e desametasone[8]. L'olanzapina era somministrata a dosi di 5 mg die a partire dal giorno prima della chemioterapia e ripetuta per 5 giorni al momento di coricarsi (il farmaco da sedazione). Risposte complete sono state ottenute nel 97,5% dei pazienti il giorno 1, nel 95% i giorni 2-5 e nel 92,5% i giorni 1-5. Tali risultati richiedono conferma in studi di fase III prima della introduzione nella pratica clinica dell'olanzapina.

Infine uno studio di fase III ha valutato l'aggiunta di fosaprepitant alla combinazione di un 5-HT3 antagonista più desametasone rispetto al 5-HT3 antagonista più desametasone nella profilassi dell'emesi da farmaci moderatamente emetogeni quali ad esempio il carboplatino, l'oxaliplatino e l'irinotecan[9]. In oltre 1000 pazienti la risposta completa era significativamente superiore con fosaprepitant (78,9% vs 68,5% nei giorni 2-5, endpoint primario e 77,1% vs 66,9% nei giorni 1-5) mentre era simile al giorno 1 (93,2% vs 91,0%).

Commento finale: nel campo della ricerca sugli antiemetici la metodologia lascia ultimamente molto a desiderare se è vero come è vero che gli studi di fase III del netupitant + palonosetron, del rolapitant e quello sopra riportato del fosaprepitant hanno identificato la risposta completa nei giorni 2-5 come endpoint primario. Questo è metodologicamente scorretto in quanto la risposta completa nei giorni 2-5 è strettamente correlata con la risposta completa ottenuta nel giorno 1 tanto che i risultati ottenuti nei giorni 2-5 dipendono dal giorno 1. Inoltre è noto che se si vuole studiare un farmaco antiemetico per la prevenzione del vomito ritardato è necessario che tutti i pazienti ricevano nelle prime 24 ore la stessa terapia antiemetica. Considerate la conoscenza dell'argomento da parte della FDA che approva il rolapitant nella prevenzione dell'emesi ritardata con un simile endpoint in pazienti che ricevono una diversa profilassi antiemetica nelle prime 24 ore!

Infezioni

Lo screening dell'epatite B in pazienti da sottoporre a chemioterapia è stato adottato solo da una piccola percentuale (<20%) di oncologi negli Stati Uniti; questo è la conseguenza delle linee guida dell'ASCO che nel 2010 suggerivano che c'erano evidenze insufficienti per determinare i benefici/danni di uno screening dell'HBV nei pazienti da sottoporre a chemioterapia. A differenza dell'ESMO e del Center for Disease Control americano che suggeriscono di screenare tutti i pazienti da sottoporre a chemioterapia, nel 2015 l'ASCO ha pubblicato un aggiornamento delle linee guida[10]. Prima di iniziare una terapia con un anticorpo monoclonale anti-CD20 o in pazienti da sottoporre a trapianto di midollo è necessario screenare i pazienti per l'infezione da HBV perché queste terapie possono riattivare l'infezione. Inoltre è necessario screenare pazienti con fattori di rischio per infezione da HBV quali quelli nati in una nazione con una prevalenza di infezione da HBV ≥ 2%, che vivono o hanno rapporti sessuali con persone con infezione da HBV, che hanno comportamenti a rischio come uso di droghe, omosessualità o infezione da HIV. Per tutti gli altri pazienti secondo l'ASCO non ci sono evidenze che supportano lo screening anche se 2/8 membri della commissione suggerivano di screenare tutti i pazienti.

È necessario eseguire HBsAg e anti-HBc perché una riattivazione fatale può insorgere non solo in pazienti con infezione cronica da HBV (ABsAg + /anti-HBc +) ma anche in pazienti con infezione HBV clinicamente risolta (AbsAg – / anti-HBc +). Va iniziata una profilassi antivirale prima della terapia antitumorale e continuata fino 6-12 mesi dopo o più a lungo nei pts ABsAg + /anti-HBc +. I pts AbsAg – / anti-HBc + possono iniziare terapia antivirale se sottoposti a terapia con alto rischio di riattivazione HBV o essere monitorati ogni 3 mesi con HBV DNA e dosaggio delle transaminasi.

La profilassi può essere eseguita con vari farmaci: lamivudina, entecavir, adefovir, tenofovir e telbivudina. Un recente studio[11] ha dimostrato che entecavir era più efficace di lamivudina nel ridurre la riattivazione dell'infezione da HBV e di epatiti HBV correlate in pazienti con linfoma non Hodgkin sottoposti a terapia con R-CHOP. In ogni caso al momento mancano dati per essere certi che un antivirale è superiore all'altro.

Nel 2015 l'ASCO ha pubblicato anche l'aggiornamento delle linee guida per l'uso dei fattori di crescita granulocitari[12]. Si raccomanda un uso profilattico primario di G-CSFs quando il rischio di neutropenia febbrile è approssimativamente 20% o più e non sono disponibili regimi di simile efficacia e meno tossici che non richiedano G-CSFs. L'uso dei G-CSFs per regimi dose-dense va fatto nell'ambito di studi clinici o se tali regimi hanno dimostrato chiaramente la loro efficacia.

Le line guida ASCO raccomandano un uso profilattico secondario in pazienti con neutropenia febbrile al primo ciclo di chemioterapia senza G-CSFs in cui una riduzione di dose o il ritardo nel trattamento possa compromettere il risultato e inoltre raccomandano di non usarli routinariamente per pazienti neutropenici afebbrili.

Inoltre i G-CSFs non vanno usati routinariamente come trattamento aggiuntivo agli antibiotici in pazienti neutropenici con febbre. Vanno considerarti invece nei pazienti ad alto rischio di complicanze infettive (età > 65 anni, malattia metastatica, pregressa chemio o radioterapia, pregressa neu-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.118 Fri, 04 Jul 2025, 06:25:43

tropenia con infezione, ferita aperta o recente chirurgia, basso PS, ridotta funzionalità renale ed epatica, malattie cardiovascolari, HIV) o che hanno fattori prognostici predittivi di scarsi risultati clinici (profonda neutropenia, polmonite, infezione fungina, ospedalizzazione al tempo della febbre). I G-CSFs non riducono la mortalità ma riducono durata della neutropenia, della febbre, dell'uso di antibiotici e del ricovero in ospedale.

Infine l'ASCO suggerisce di scegliere i G-CSFs in base ai costi e alla convenienza del paziente.

Prevenzione trombosi venose profonde ed embolia polmonare

Nel 2015 l'ASCO ha pubblicato l'aggiornamento delle linee guida sulla profilassi e trattamento del tromboembolismo che sono molto simili a quelle del 2013[13]. ASCO raccomanda che pazienti ospedalizzati con cancro attivo devono ricevere profilassi durante l'ospedalizzazione. La profilassi dovrebbe iniziare prima della chirurgia ed essere continuata per almeno 7-10 giorni nei pazienti sottoposti a chirurgia maggiore e fino a 4 settimane in quelli ad alto rischio sottoposti a chirurgia addominale e pelvica. La profilassi non è raccomandata per pazienti neoplastici ambulatoriali se non in pazienti ad alto rischio quali quelli affetti da mieloma multiplo sottoposti a lenalidomide o talidomide più desametasone in cui è utile somministrare eparina a basso peso molecolare o basse dosi di aspirina. Le linee guida ASCO non raccomandano più una profilassi per i pazienti neoplastici allettati come ormai routinariamente viene eseguita nella pratica clinica.

ASCO raccomanda la somministrazione di eparina a basso peso molecolare per i primi 5-10 giorni di trattamento di una trombosi venosa profonda o embolia polmonare così come una profilassi secondaria per almeno 6 mesi. Infine ASCO non raccomanda l'uso dei nuovi farmaci anticoagulanti nei pazienti con cancro e trombosi venosa profonda o embolia polmonare e l'uso di anticoagulanti per aumentare la sopravvivenza in pazienti con cancro.

Nel 2015 è stato finalmente pubblicato lo studio presentato e molto criticato all'ASCO 2009 sulla profilassi con eparina a basso peso molecolare nei pazienti con adenocarcinoma avanzato del pancreas[14]. In questo studio 312 pazienti ambulatoriali con carcinoma del pancreas non operabile sottoposti a chemioterapia con gemcitabina, fluorouracile, acido folinico e cisplatino (GFFC intensificato) sono stati randomizzati a ricevere o no una profilassi con enoxaparina (1 mg/kg die sottocute). Lo studio non era doppio-cieco. La profilassi ha ridotto significativamente le trombosi venose profonde entro i primi tre mesi di trattamento (2/160 pazienti, 1,2% versus 15/152 pazienti, 9,9%) e globalmente (6,4% versus 15,1% dei pazienti). L'incidenza di sanguinamenti maggiori era simile (7/160 versus 5/152 pazienti).

Cardiotossicità

In due studi è stato fatto un aggiornamento sull'aumento della pressione arteriosa causato da inibitori del Vascular Endothelial Growth Factors (VEGF). In uno eseguito in 1120 pazienti affetti da carcinoma renale, epatocarcinoma e vari sarcomi sono stati identificati i fattori prognostici di ipertensione in pazienti trattati con inibitori del VEGF: ipertensione preesistente, età ≥ 60 anni, BMI ≥ 25 kg/m^2[15]. Con gli inibitori VEGF la pressione arteriosa aumentava in media 21 mmHg la sistolica e 15 mmHg la diastolica. Lo sviluppo di ipertensione era predittivo di aumentata sopravvivenza. In un altro studio si è discusso del trattamento dell'ipertensione: si consiglia di trattare aumenti di PA diastolica > 20 mmHg il valore basale[16]. Nonostante non ci siano studi di confronto fra i vari antipertensivi nel trattamento dell'ipertensione da inibitori del VEGF si consiglia iniziare con amlodipina a basse dosi (non nifedipina perché con gli inibitori del VEGF fa aumentare la secrezione di VEGF) ± un ACE inibitore. Un diuretico o un β bloccante possono essere aggiunti se il controllo della pressione arteriosa non è adeguato.

Uno studio di popolazione ha analizzato il rischio cardiovascolare della deprivazione androgenica in pazienti con carcinoma della prostata. L'insorgenza di una sindrome metabolica indotta da farmaci LHRH agonisti potrebbe essere la causa dell'aumentato rischio cardiovascolare. L'associazione tra rischio cardiovascolare e durata e tipo di deprivazione androgenica nel carcinoma della prostata è stata finora poco consistente. Con i dati del registro nazionale svedese si è correlato il rischio cardiovascolare di 41.362 uomini sottoposti a ormonoterapia per carcinoma della prostata con una coorte di 187.785 controlli senza carcinoma della prostata[17]. Il rischio cardiovascolare era aumentato del 21% con gli LHRH, del 16% con l'orchiectomia, ed era diminuito del 13% con gli antiandrogeni. Il rischio cardiovascolare era più alto nei primi 6 mesi di terapia (+91%) e nei pazienti con storia recente di 1-2 eventi cardiovascolari. Quindi dati i rischi i farmaci che inducono una deprivazione androgenica vanno usati quando e solo se vi è un'indicazione.

Un altro studio ha analizzato il problema del prolungamento dell'intervallo QTc indotto dagli inibitori delle tirosinchinasi[18]. Questi farmaci prolungano l'intervallo QTc ma gli studi sono pochi e pochi i pazienti valutati. In 363 pazienti sottoposti a erlotinib, gefitinib, imatinib, lapatinib, pazopanib, sorafenib, sunitinib, vemurafenib sono stati eseguiti ECG sia prima che durante la terapia. Il QTc aumentava con erlotinib, imatinib, sorafenib e sunitinib ma solo con vemurafenib si aveva un incremento ≥470 ms, soglia associata con rischio di aritmia. In presenza di fattori di rischio in pazienti da sottoporre a terapia con inibitori del VEGF (storia di QTc prolungato, farmaci, turbe elettrolitiche e storia di preesistente cardiopatia) sono richiesti controlli periodici dell'ECG.

Sintomi psichici

I disturbi del sonno sono comuni nei pazienti neoplastici e hanno un importante impatto sulla qualità di vita. Un recente articolo ha recentemente fatto il punto sull'insonnia dei pazienti neoplastici[19]. Le benzodiazepine sono il trattamento di scelta insieme con antidepressivi e antistaminici. Le benzodiazepine possono però indurre sedazione il giorno dopo, turbe cognitive, caduta a causa di difficoltà psicomotorie, dipendenza psichica e talora fisica e insonnia da rebound. Se il problema è addormentarsi, un farmaco a breve

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.118 Fri, 04 Jul 2025, 06:25:43

emivita e a rapida azione è da preferire (ad esempio, zolpidem, zaleplon). Se il problema sono i frequenti risvegli, è consigliato un farmaco a più lunga emivita e durata come ad esempio eszopiclone, zolpidem a lento rilascio, ecc. La terapia cognitivo-comportamentale per l'insonnia è di scelta nella popolazione generale ma nei pazienti neoplastici può aumentare sensibilmente la sonnolenza durante il giorno. In un altro studio, 89 pazienti con insonnia che non possono assumere farmaci per os, la somministrazione sottocute di midazolam o flunitrazepam, benzodiazepine a breve e intermedia durata di azione, hanno determinato una durata del sonno > 6 ore nel 57% e 75% dei pazienti rispettivamente[20].

La prevalenza di disordini depressivi maggiori nel paziente neoplastico è stimata attorno al 15%. La prevalenza raggiunge il 20-25% quando altre condizioni depressive sono considerate (distimia, depressioni minori). Una revisione sistematica ha analizzato i risultati di 19 studi[21]. Gli antidepressivi quali mianserina e inibitori selettivi del re-uptake della serotonina come paroxetina, fluoxetina ed escitalopram erano più efficaci del placebo nel controllare i sintomi depressivi.

Il delirio è un disordine cognitivo transitorio che è comune nei pazienti ospedalizzati anziani (circa 30-40%). I farmaci antipsicotici quali aloperidolo, risperidone, olanzapina, quetiapina, anche se usati off label, sono di prima scelta nella pratica clinica. Talora però possono prolungare la durata del delirio e sono poco efficaci. Uno studio doppio cieco ha randomizzato 67 pazienti a ricevere ramelteon, un melatonina agonista, 8 mg die o placebo per 7 notti[22]. Ramelteon riduceva significativamente il rischio di delirio (3% vs 32%).

Alterazioni cognitive sono spesso osservate in pazienti riceventi chemioterapia, specie con carcinoma della mammella. In una metanalisi sono stati inclusi 13 studi che hanno arruolato 1138 pazienti[23]. I farmaci psicostimolanti, l'epoietina α e il Ginko biloba non erano efficaci. Invece interventi di training cognitivo e l'esercizio fisico appaiono promettenti ma sono necessari ulteriori studi per valutarne l'efficacia. Infine uno studio randomizzato di fase III in 479 pazienti non metastatici che iniziavano chemioterapia ha valutato l'efficacia dell'esercizio fisico consistente in 6 settimane di esercizio a domicilio aerobico e anaerobico versus no esercizio fisico per migliorare il deficit cognitivo e l'infiammazione[24]. L'esercizio fisico migliorava il punteggio totale di deficit cognitivo, il deficit cognitivo percepito ed il suo impatto sulla qualità di vita. Quindi sembra che l'esercizio fisico induca una risposta anti-infiammatoria che protegge dal deficit cognitivo.

Prevenzione della perdita di fertilità

Menopausa precoce e perdita della fertilità possono essere effetti collaterali devastanti in giovani donne con carcinoma da sottoporre a chemioterapia. Per prevenire questi effetti collaterali è stato utilizzato il goserelin, un LH-RH agonista, in grado di determinare una castrazione chimica che potrebbe prevenire il danno indotto dalla chemioterapia sulle ovaie[25]. Il farmaco (3,6 mg sottocute) è stato somministrato per 4 dosi ogni 4 settimane a partire da sette giorni prima dell'inizio della chemioterapia in 135 donne con carcinoma della mammella in premenopausa con recettori ormonali negativi. L'endpoint primario dello studio era l'insufficienza ovarica precoce caratterizzata da amenorrea da almeno sei mesi e livelli postmenopausali di FSH a 2 anni. Insufficienza ovarica precoce è stata osservata nel 22% (15/69) delle donne sottoposte a sola chemioterapia e nell'8% (5/66) di quelle trattate con chemioterapia più goserelin. Circa lo stesso numero di pazienti in ambedue i bracci aspiravano ad avere una gravidanza. Nello studio si otteneva una gravidanza nell'11% delle pazienti trattate con sola chemioterapia e nel 21% di quelle trattate anche con goserelin.

Disfunzioni sessuali

Un importante articolo ha affrontato il problema degli effetti collaterali indotti dall'ormonoterapia sulla funzione sessuale e del loro trattamento[26]. Le pazienti con carcinoma della mammella spesso presentano una menopausa precoce che causa maggiore intensità e durata dei sintomi rispetto a chi presenta una menopausa naturale. I trattamenti includono lubrificanti, che diminuiscono il dolore da rapporto sessuale in donne con atrofia vaginale e/o secchezza, idratanti, dilatatori, esercizi del pavimento pelvico, antidepressivi e ospemifene, che riduce la dispereunia in donne con atrofia vaginale postmenopausale.

Uno studio randomizzato, doppio-cieco, ha confrontato una soluzione di lidocaina al 4% versus soluzione fisiologica applicata nel vestibolo vulvare 3 minuti prima della penetrazione due volte a settimana per due mesi in 46 donne con carcinoma della mammella operato con dispareunia severa (8-10 come punteggio del dolore)[27]. La soluzione di lidocaina riduceva significativamente la dispareunia (score 1,0 vs 5,3), il distress e migliorava la funzione sessuale.

Fatigue

Tutti i farmaci studiati per la fatigue cancro-relata (psicostimolanti, antidepressivi, inibitori dell'acetilcolinesterasi, L-carnitina e coenzima Q^{10}) eccetto il desametasone, hanno dato risultati negativi. Putroppo anche nel 2015 sono stati pubblicati due studi negativi con farmaci psicostimolanti.

Uno studio randomizzato doppio-cieco con crossover ha randomizzato 50 pazienti affetti da mieloma multiplo con fatigue moderata a ricevere armodafinil 150 mg/die per 56 giorni o placebo nei giorni 1-28 seguito da armodafinil 150 mg nei giorni 29-56[28]. Non vi erano differenze significative tra armodafinil e placebo nei primi 28 giorni. Il trattamento con armodafinil nei giorni 29-56 dopo placebo non produceva miglioramenti della fatigue. La tossicità era simile tra i due gruppi di pazienti.

Gli N-of-1 trial sono studi multi-cicli, doppio-cieco, randomizzati placebo-controllati con crossover usati per valutare gli effetti del trattamento su singoli pazienti. In uno studio, 43 pazienti neoplastici in stadio avanzato con fatigue erano randomizzati a ricevere metilfenidato 5 mg due volte die o placebo fino a tre volte per tre giorni[29]. Non vi erano differenze durante gli 84 cicli valutati tra il metilfenidato e il placebo nel controllo della fatigue.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.118 Fri, 04 Jul 2025, 06:25:43

Tossicità cutanea

Il sistema DigniCap è il primo sistema di "scalp cooling" approvato dalla FDA per minimizzare l'alopecia da chemioterapia. Lo "scalp cooling" è stato lungamente utilizzato in Europa dagli inizi degli anni '80 e poi abbandonato perché ritenuto poco efficace e fastidioso da sopportare durante la chemioterapia.

Uno studio ha valutato l'efficacia del DigniCap in 101 pazienti affette da carcinoma della mammella sottoposte a chemioterapia adiuvante con docetaxel più ciclofosfamide o carboplatino e paclitaxel settimanale[30]. La valutazione dell'efficacia era effettuata confrontando le foto della quantità di capelli prima e un mese dopo la fine della chemioterapia. Un successo era considerato una perdita di capelli ≤ 50%.

Si otteneva un successo nel 71% delle pazienti in confronto a 0/16 pazienti non sottoposte allo "scalp cooling". Il 39% delle pazienti presentava una perdita di capelli minima o assente. Il trattamento era ben tollerato; non insorgevano metastasi nel cuoio capelluto. Sono necessari più studi controllati per definire il valore reale del DigniCap in particolare nelle pazienti sottoposte ad antracicline.

Un altro studio ha randomizzato 871 pazienti affetti da epatocarcinoma avanzato a ricevere una crema di urea al 10% più la *best supportive care* versus la sola *best supportive care*, iniziata il giorno dell'inizio del sorafenib e continuata per 12 settimane[31]. La sindrome mano-piede di ogni grado si osservava significativamente meno nei pazienti trattati con crema a base di urea (56% vs 73,6%), così come i gradi ≥ 2 (20,7% vs 29,2%). Il tempo mediano all'insorgenza della sindrome era significativamente più lungo in pazienti sottoposti a crema a base di urea (84 vs 34 giorni). Ovviamente sono necessari studi doppio-cieco controllati di fase III per identificare il ruolo della crema a base di urea come profilassi della sindrome mano-piede da sorafenib. Infine è stato pubblicato uno studio randomizzato in 152 pazienti sottoposti a capecitabina trattati con mapisal, un olio ricco di antiossidanti, versus crema a base di urea al 10%[32]. Il mapisal era significativamente inferiore alla crema a base di urea nella prevenzione della sindrome mano-piede di tutti i gradi (39,5% vs 22,4%), e nel tempo alla comparsa della sindrome di grado > 1.

Reazioni da ipersensibilità

Come è noto prima di somministrare paclitaxel è necessario eseguire una premedicazione con corticosteroidi più antistaminici per ridurre il rischio di una reazione da ipersensibilità talora grave. È stato pubblicato uno studio retrospettivo su 234/449 pazienti affette da carcinoma della mammella sottoposte a paclitaxel che hanno sospeso la premedicazione dopo 2 dosi poiché non avevano presentato reazioni da ipersensibilità[33]. Tutte queste pazienti hanno tollerato le successive dosi di paclitaxel senza reazioni. Solo 2 pazienti hanno richiesto un trattamento di salvataggio per trattare una reazione da ipersensibilità durante le dosi successive. Se questi dati fossero confermati la terapia profilattica delle reazioni da ipersensibilità al paclitaxel potrebbe essere sospesa dopo due cicli.

Linfedema

Varie strategie terapeutiche sono utilizzate per il trattamento del linfedema. Nel linfedema refrattario nuovi approcci terapeutici sono però necessari. Un case report è stato pubblicato di una donna con sarcoma metastatico e linfedema refrattario agli arti inferiori conseguente a linfectomia[34]. L'applicazione di cristalli di carbonato di calcio sopra la cute di ambedue le gambe, lasciati per tutta la notte, ha determinato una netta riduzione del linfedema. Il linfedema si riformava nelle settimane successive ma rispondeva ancora all'applicazione topica di carbonato di calcio. Non si avevano effetti collaterali di rilievo anche se il carbonato di calcio potrebbe dare irritazione e secchezza della cute.

Diarrea

I tumori neuroendocrini, incluso il carcinoma midollare della tiroide possono causare diarrea cronica. Un case report ha descritto una paziente di 61 anni affetta da carcinoma midollare della tiroide metastatico con diarrea cronica G2-G3 resistente a loperamide, codeina e octreotide[35]. La somministrazione di un anticolinergico, 0,2 mg sottocute di glicopirrolato, non disponibile in Italia, ha determinato una riduzione delle scariche < 3/die (G1). Tale risultato è stato mantenuto poi con ioscina butil bromuro 10 mg x 3 die per os. In Italia tale farmaco potrebbe essere utilizzato per via parenterale anche all'inizio del trattamento.

Ostruzione intestinale

Uno studio doppio-cieco in 87 pazienti con ostruzione intestinale inoperabile e vomito ha valutato l'efficacia dell'octreotide 600 µg/24 ore in infusione continua versus placebo nel ridurre il vomito[36]. L'endpoint primario dello studio erano i giorni liberi da vomito dopo 72 ore dall'inizio del trattamento. Questo risultato è stato ottenuto da 17/45 (37,7%) pazienti trattati con octreotide versus 14/42 (33,3%) pazienti trattati con placebo, differenza non statisticamente significativa, così come non significativamente differente era il numero medio di giorni senza vomito (1,87 vs 1,69). All'analisi multivariata chi riceveva octreotide presentava un ridotto numero di episodi di vomito.

Tosse

Una indagine epidemiologica ha evidenziato che il 7% di individui presenta una tosse cronica definita come una tosse che dura più di 8 settimane. È stato pubblicato uno studio randomizzato doppio-cieco con crossover che ha confrontato 600 mg x 2 die di AF-219 (un antagonista dei recettori P2X3 che sensibilizzano i recettori della tosse) versus placebo per ridurre la tosse in 24 pazienti con tosse cronica refrattaria da cause sconosciute[37]. AF-219 riduceva la frequenza della tosse del 75% rispetto al placebo; la frequenza passava da 37 accessi di tosse/ora a 11 con AF-219 e da 65 a 44 accessi di tosse con placebo. Il farmaco causava disgeusia che ha determinato l'interruzione del trattamento in 6 pazienti.

Un altro studio, presentato recentemente come abstract, ha valutato l'aprepitant* nel trattamento della tosse resi-

* Aprepitant è indicato nella prevenzione della CINV in adulti e adolescenti dai 12 anni e viene somministrato nel contesto di una terapia di associazione.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.118 Fri, 04 Jul 2025, 06:25:43

stente. Infatti, i recettori della neurochinina sembrano siano i mediatori della tosse. In uno studio doppio cieco con crossover aprepitant (125 mg os giorno 1 e 80 mg os giorni 2-3) è stato confrontato con placebo in pazienti con carcinoma del polmone e tosse[38]. La tosse si riduceva significativamente di frequenza (da 15,9 accessi di tosse per ora in basale a 16,2 con placebo e 12,8 con aprepitant) e di intensità con l'aprepitant (da 25,2 a 21,7 con placebo e 19,5 con aprepitant con Manchester Cough in Lung Cancer Scale (score da 1-50) e da 57,0 a 49,8 con placebo e 40,8 con aprepitant con VAS).

Prevenzione sindrome da lisi tumorale

Nella prevenzione della sindrome da lisi tumorale e delle complicanze renali, cardiache e neurologiche (un'emergenza in campo oncologico ed ematologico) è determinante il controllo dei livelli serici di acido urico. Si stima che il rischio di sviluppare la sindrome e le sue complicanze aumenti per ogni ml/dl di aumento dei livelli di acido urico di 1,75 e 2,21, rispettivamente. Il trattamento finora raccomandato è l'allopurinolo per il rischio intermedio e la rasburicasi per il rischio alto di sindrome da lisi tumorale. L'allopurinolo ha alcuni limiti: richiede 24-72 ore per inibire la formazione di acido urico, manca una dose fissa da usare, la dose deve essere adattata alla funzionalità renale. Febuxostat è un potente inibitore orale della xantin ossidasi. Lo studio registrativo è uno studio randomizzato, doppio-cieco, in pazienti ematologici da sottoporre a chemioterapia per la prima volta a rischio alto o intermedio di sindrome da lisi tumorale che ha confrontato febuxostat 120 mg die versus allopurinolo 200 o 300 o 600 mg die iniziando 2 giorni prima della chemioterapia fino a 7-9 giorni dopo. Sono entrati nello studio 346 pazienti. I livelli serici medi di acido urico (AUC 1-8) erano significativamente più bassi con febuxostat (514 vs 708 mg/h/dl). La creatininemia serica media era simile fra i due trattamenti così come la tossicità. •

Bibliografia

1. Schmidt-Hansen M, Bennet MI, Hilgart J. Oxycodone for cancer pain in adult patients. JAMA 2015; 314: 1282-83.
2. Greco MT, Roberto A, Deandrea S, et al. Quality of cancer pain management: an update of a systematic review of undertreatment of patients with cancer. J Clin Oncol 2014; 32: 4149-54.
3. Breuer B, Chang VT, Von Roenn JH, et al. How well do medical oncologists manage chronic cancer pain? A national survey. Oncologist 2015; 20: 202-9.
4. Chow E, Meyer RM, Diur K, et al. Dexamethasone in the prophylaxis of radiation-induced pain flare after palliative radiotherapy for bone metastases: a double-blind, randomised placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2015; 16: 1463-72.
5. Rapoport BL, Chasen MR, Gridelli C, et al. Safety and efficacy of rolapitant, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after administration of cisplatin-based highly emetogenic chemotherapy in patients with cancer: two randomised, active-controlled, double-blind, phase III trials. Lancet Oncol 2015; 16: 1079-89.
6. Schwartzberg LS, Modiano MR, Rapoport BL, et al. Safety and efficacy of rolapitant, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after administration of moderately emetogenic chemotherapy or anthracycline and ciclophosphamide regimens in patients with cancer: a randomised, active-controlled, double-blind, phase III trial. Lancet Oncol 2015; 16: 1071-8.
7. Hesketh PJ, Bohlke K, Lyman GH, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology focused guideline update. J Clin Oncol 2015; 34: 381-6.
8. Abe M, et al. Efficacy and safety of olanzapine combined with aprepitant, palonosetron, and dexamethasone for the prevention of cisplatin-based chemotherapy-induced nausea and vomiting for gynecological cancer: KCOG G 1301 phase II trial. J Clin Oncol 2015: 33 (Suppl.): abstract TPS9639.
9. Weinstein C, Jordan K, Green SA, et al. Single-dose fosaprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with moderately emetogenic chemotherapy: results of a randomized double-blind phase III trial. Ann Oncol 2016; 27: 172-8.
10. Hwang JP, Somerfield MR, Alston-Johnson DE, et al. Hepatitis B virus screening for patients with cancer before therapy: American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion update. J Clin Oncol 2015; 33: 2212-20.
11. Huang H, Li X, Zhu J, et al. Entecavir vs lamivudine for prevention of hepatitis B virus reactivation among patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma receiving R-CHOP chemotherapy: a randomized clinical trial. JAMA 2014; 312: 2521-30.
12. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, et al. Recommendations for the use of WBC growth factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update. J Clin Oncol 2015; 33: 3199-212.
13. Lyman GH, Bohlke K, Khorana AA, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update 2014. J Clin Oncol 2015: 33: 654-6.
14. Pelzer U, Opitz B, Deutschinoff G, et al. Efficay of prophylactic low-molecular weight heparin for ambulatory patients with advanced pancreatic cancer: outcomes from the CONKO -004 trial. J Clin Oncol 2015; 33: 2028-34.
15. Hamnvik O-PR, Choueiri TK, Turchin A, et al. Clinical risk factors for the development of hypertension in patients treated with inhibitors of the VEGF signaling pathway. Cancer 2015; 121: 311-9.
16. Aad SA, Pierce M, Barmaimon G, et al. Hypertension induced by chemotherapeutic and immunosuppresive agents: a new challenge. Cr Rev Oncol/Hematol 2015; 93: 28-35.
17. O'Farrell S, Garmo H, Holmberg J, et al. Risk and timing of cardiovascular disease after androgen-deprivation therapy in men with prostate cancer. J Clin Oncol 2015; 33: 1243-51.
18. Kloth JSL, Pagani A, Verboom MC, et al. Incidence and relevance of QTc-interval prolongation caused by tyrosine kinase inhibitors. Br J Cancer 2015; 112: 1011-6.
19. Guzman-Marin R, Avidan AY. Sleep disorders in patients with cancer. J Comm Support Oncol 2015; 15: 148-55.
20. Kaneishi K, Kawabata M, Morita T. Single-dose subcutaneous benzodiazepines for insomnia in patients with advanced cancer. J Pain Symptom Manage 2015; 49: e1-e2.
21. Ostuzzi G, Benda L, Costa E, et al. Efficacy and acceptability of antidepressants on the continuum of depressive experiences in patients with cancer: systematic review and meta-analysis. Cancer Treat Rev 2015; 41: 714-24.
22. Perkisas SMT, Vandewoude MFJ. Ramelteon for prevention of delirium in hospitalized older patients. JAMA Psychiatry 2014; 7: 397-403.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.118 Fri, 04 Jul 2025, 06:25:43

23. Chan RJ, McCarthy AL, Devenish J, et al. Systematic review of pharmacologic and non-pharmacologic interventions to manage cognitive alterations after chemotherapy for breast cancer. Eur J Cancer 2015; 51: 437-50.
24. Mustian KN, et al. EXCAP exercise effects on cognitive impairment and inflammation: a URCC NCORP RTC in 479 cancer patients. J Clin Oncol 2015; 33 (Suppl.): abstract 9504.
25. Moore HCF, Unger JM, Phillips K-A, et al. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. N Engl J Med 2015; 372: 923-32.
26. Goldfarb S. Endocrine therapy and its effect on sexual function. 2015 ASCO educational book, e575-e581.
27. Goetsch M. A practical solution for dyspareunia in breast cancer survivors: a randomized controlled trial. J Clin Oncol 2015; 33: 3394-400.
28. Berenson JR, Yellin O, Shamasunder HK, et al. A phase 3 trial of armodafinil for the treatment of cancer-related fatigue for patients with multiple myeloma. Support Care Cancer 2015; 23: 1503-12.
29. Mitchell GK, Hardy JR, Nikles CJ, et al. The effect of methylphenidate on fatigue in advanced cancer: an aggregated N-of-1 trial. J Pain Symptom Manage 2015; 50: 289-96.
30. Rugo HS, et al. Clinical performance of the Digni-Cap system, a scalp hypothermic system, in preventing chemotherapy-induced alopecia. J Clin Oncol 2015; 33 (Suppl.): abstract 9518.
31. Ren Z, Zhu K, Kang H, et al. Randomized controlled trial of the prophylactic effect of urea-based cream on sorafenib-associated hand and foot skin reactions in patients with advanced hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol 2015; 33; 894-900.
32. Hofheinz RD, Gencer D, Schulz H, et al. Mapisal versus urea cream as prophylaxis for capecitabine-associated hand-foot syndrome: a randomized phase III trial of the AIO Quality of Life Working Group. J Clin Oncol 2015; 33: 2444-9.
33. Berger MJ, Vargo C, Vincent M, et al. Stopping paclitaxel premedication after two doses in patients not experiencing a previous infusion hypersensitivity reaction. Support Care Cancer 2015; 23: 2019-24.
34. Russell BJ, Philip J. Topical calcium carbonate soda cristals for refractory cancer-related lower limb edema. J Pain Symptom Manage 2015; 48: e1-e2.
35. Alawneh A, Tuqan W, Innabi A, et al. Successful palliation of octreotide-resistant diarrhea using glycopyrrolate in a patient with medullary thyroid cancer: a case report. J Pain Symptom Manage 2015; 50: e4-e6.
36. Currow DC, Quinn S, Agar M, et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized trial of octreotide in malignant bowel obstruction. J Pain Symptom Manage 2015; 49: 814-21.
37. Abdulqawi R, Dockry R, Holt K, et al. P2X3 receptor antagonist (AF-219) in refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. Lancet 2015; 385: 1198-1205.
38. Harle A, et al. Aprepitant decreases cough in patients with lung cancer. Palliative Care in Oncology Symposium (PCOS) 2015; abstract 2. Presented October 2, 2015.
39. Spina N, Nagy Z, Ribera JM, et al. FLORENCE: a randomized, double-blind, phase III pivotal study of febuxostat versus allopurinol for the prevention of tumor lysis syndrome (TLS) in patients with hematologic malignancies at intermediate to high TLS risk. Ann Oncol 2015; 26: 2155-61.